

AM

ISR conc
Statement of relevance

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 749 586

21 N° d'enregistrement national :

96 07208

51 Int Cl⁶ : C 07 J 9/00, A 61 K 31/575, A 61 L 15/58 // (A 61 K
31/575, 31:565)

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11.06.96.

30 Priorité :

71 Demandeur(s) : ROUSSEL UCLAF SOCIETE
ANONYME — FR.

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.12.97 Bulletin 97/50.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

72 Inventeur(s) : DUBOIS JEAN LUC.

73 Titulaire(s) : .

74 Mandataire :

54 NOUVEAUX DISPOSITIFS DESTINES A L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE DE LA TRIMEGESTONE,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS.

57 L'invention a pour objet les dispositifs destinés à l'ad-
ministration transdermique caractérisés en ce qu'ils renfer-
ment:

- un film de protection (a),
- une matrice monocouche, bicouche ou tricouche char-
gée en Trimegestone et éventuellement une matrice char-
gée en estrogène,
- un film protecteur pelable (b),

leur procédé de préparation et leur application à titre de
médicaments.

FR 2 749 586 - A1

BEST AVAILABLE COPY



La présente invention concerne de nouveaux dispositifs destinés à une administration par voie transdermique de la trimegestone et leur procédé de préparation.

Les systèmes transdermiques délivrant un progestomimétique présentent un grand intérêt en thérapeutique.

En effet, les stéroïdes progestomimétiques sont des principes actifs qui doivent être administrés sur de longues périodes de temps.

Des esters retard de ces stéroïdes ou des formes galéniques à libération contrôlée telles que les implants ou les microsphères sont utilisés en thérapeutique mais présentent le plus souvent l'inconvénient de ne pas être d'une grande facilité d'emploi. De plus, ils ne permettent pas d'interrompre le traitement très rapidement en cas de nécessité.

Un système transdermique a l'avantage de pouvoir être utilisé pour un traitement à long terme tout en limitant les surdoses. De plus la voie transdermique permet d'éviter les effets indésirables liés à la surcharge au niveau hépatique.

La demanderesse a ainsi été amenée à étudier une nouvelle composition pharmaceutique administrable par voie transdermique renfermant un progestomimétique connu sous le nom de Trimegestone (le 17alpha-méthyl-17béta-(2-hydroxy-1-oxo-propyl)-estra-4,9-dièn-3-one (21S)) :

- 1 - qui permette de contenir la Trimegestone dans de bonnes conditions de stabilité, notamment lors du stockage,
- 2 - qui permette d'administrer la Trimegestone avec un flux transcutané compris entre 0,1 et 3 $\mu\text{g.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$,
- 3 - qui permette de délivrer la dose nécessaire de principe actif tout en gardant une dimension (surface) plus acceptable que celle des patchs de l'art antérieur,
- 4 - dont le procédé de fabrication est simple et peu coûteux
- 5 - qui permette une adhésion compatible avec la durée nécessaire notamment à un traitement hormonal substitutif de la ménopause, soit de 3 à 7 jours,
- 35 6 - qui présente un grammage adéquat aux critères de flux et d'adhésion.

L'invention a donc pour objet une matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration

transdermique d'un progestomimétique caractérisée en ce que cette matrice est constituée d'une ou des couches successives suivantes :

- éventuellement une couche (1), dite d'ancrage, constituée 5 d'un polymère silicone,
- une couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement en plastifiant,
- éventuellement une couche (3), dite d'adhésion, constituée 10 d'un polymère silicone.

La Trimegestone est un puissant progestomimétique décrit dans le brevet Européen EP-0007823.

On entend par dérivés pharmaceutiquement acceptables, les esters en position 21 de la Trimegestone, le reste du 15 groupement ester renfermant de 1 à 12 atomes de carbone. Il s'agit notamment du dérivé 17béta-(2-acétoxy-1-oxo propyl) estra-4,9-dièn-3-one (21S). Il peut s'agir également des groupements 2-acyloxy suivants : isopropionyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valéryloxy, isovaléryloxy, 20 oxalyloxy, succinyloxy, pivaloyloxy, undécanoxyloxy, benzoyloxy. Ces esters sont notamment préparés par action d'acides ou d'anhydrides carboxyliques aliphatiques ou aromatiques renfermant de 1 à 12 atomes de carbone sur la Trimegestone.

Les esters de la Trimegestone, dont le reste ester 25 renferme 1 atome de carbone ou de 3 à 12 atomes de carbone, sont également objet de la présente invention.

Parmi les nombreux polymères connus de l'homme du métier, susceptibles de contenir un progestomimétique tel que la Trimegestone, la demanderesse a déterminé que seul un 30 polymère silicone permet de répondre aux conditions de stabilité, de flux et d'adhésion requises.

On entend par polymère silicone, un réseau de chaînes polydiméthylsiloxane (P.D.M.S.).

Deux types de polymères peuvent être utilisés, l'un au 35 pouvoir adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA[®] 7-4301, l'autre au pouvoir adhésif instantané moyen et notamment le BIO-PSA[®] 7-3045, 7-4201 ou 7-4202. (Société Dow Corning Health Care Centre Europe). Le polymère silicone se

présente sous la forme d'une solution limpide dans un solvant organique volatil à basse température tel que l'hexane, l'heptane, l'acétate d'éthyle ou le tétrahydrofurane.

Ces polymères sont amino-résistants, ils ne présentent 5 pas de groupements silanol acides.

Le pouvoir adhésif est caractérisé par la force de pelage et la force d'adhésion : ce pouvoir adhésif augmente lorsque l'on passe du grade pouvoir adhésif instantané faible à pouvoir adhésif instantané moyen puis pouvoir adhésif instantané fort. Le paramètre permettant de moduler cette caractéristique physique est le ratio polymère/résine de silicone. Par pouvoir adhésif moyen on entend un rapport 40/60. Par pouvoir adhésif fort, on entend un rapport 45/55.

La quantité de Trimegestone incorporée dans une matrice polymère telle que définie précédemment est de préférence comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p. Ce pourcentage correspond à la quantité de principe actif exprimé par rapport au poids sec, après évaporation du solvant, du mélange. La Trimegestone se trouve alors à l'état de suspension au sein de la matrice silicone.

Les plastifiants ont pour but d'augmenter la valeur de l'adhésion instantanée. On utilise les huiles telles que l'huile de silicone ou les Cétiols tels que le Cétiol® S (dioctylcyclohexane). Il s'agira tout particulièrement d'huile de silicone haute viscosité. Il s'agit de diméthylsiloxane polymérisé et tout particulièrement d'huile de silicone 7-9120 de la société DOW Corning (12000 cSt). La quantité de plastifiant peut s'échelonner entre 1 et 10 % p/p. De préférence, on choisira de 1 à 3 % p/p de plastifiant.

Cette matrice silicone présente un certain nombre d'avantages :

- Absence de promoteur d'absorption,
- La Trimegestone est bien stabilisée chimiquement dans le polymère silicone,
- Les niveaux de flux et d'adhésion sont compatibles avec un traitement thérapeutique,
- Le système matriciel a l'avantage par rapport aux systèmes

avec réservoir, de ne pas présenter de risque de rupture d'une membrane ce qui peut entraîner une surdose du principe actif.

- La Trimegestone n'est pas affectée lors de la mise en 5 oeuvre du procédé de fabrication alors qu'elle est instable à l'humidité et à la température.

Les patchs renfermant la Trimegestone tels que décrits précédemment permettent ainsi une diffusion du principe actif étalé dans le temps. Ils délivrent une concentration du 10 principe actif en plateau : la concentration est stable au cours du temps, on n'observe pas de pic (Cf. tests de pharamodynamique).

L'invention a plus particulièrement pour objet trois types de matrice :

15 1 - une matrice monocouche,
2 - une matrice bicouche,
3 - une matrice tricouche qui sont décrites ci-après.

1 - Matrice monocouche

L'invention a plus particulièrement pour objet une 20 matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique telle que définie précédemment caractérisée en ce que cette matrice renferme une seule couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés 25 pharmaceutiquement acceptables et éventuellement en plastifiant.

On choisit alors plus particulièrement le polymère silicone adhésif commercial ayant un pouvoir adhésif instantané fort. Il s'agira alors de BIO-PSA® ayant un pouvoir 30 adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA® 7-4301.

Il n'est pas nécessaire d'utiliser un quelconque promoteur d'absorption.

L'invention a tout particulièrement pour objet la matrice monocouche précédente caractérisée en ce qu'elle est 35 constituée de 80 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et en 0 à 10 % p/p d'huile de silicone ou de Cetiol® S.

L'invention a tout particulièrement pour objet la matrice monocouche précédente caractérisée en ce qu'elle est constituée de 96 % p/p de polymère silicone BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargé en 3 % p/p de Trimegestone et en 1 % p/p d'huile de silicone.

2 - Matrice bicouche

L'invention a également plus particulièrement pour objet une matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique telle que définie précédemment caractérisée en ce que cette matrice renferme deux couches successives :

- a) une première couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- 15 b) une deuxième couche (3), couche d'adhésion, qui sera en contact avec la peau, également constituée d'un polymère silicone.

En ce qui concerne la couche chargée et la couche d'adhésion, on choisit plus particulièrement le polymère silicone adhésif commercial ayant un pouvoir adhésif instantané fort. Il s'agira alors de BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA® 7-4301.

L'ajout d'une couche d'adhésion, qui doit se trouver sur la peau, dans la formule bicouche, a permis d'augmenter 25 l'adhésion, sans toutefois modifier de manière significative le flux. Il n'est ainsi pas nécessaire d'utiliser un quelconque promoteur d'absorption.

L'invention a également tout particulièrement pour objet la matrice bicouche précédente caractérisée en ce que

- 30 a) la première couche, est constituée de 90 à 99 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère 35 silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

L'invention a également tout particulièrement pour objet la matrice bicouche précédente caractérisée en ce que

- a) la première couche, est constituée de 97 % p/p d'un poly-

mère silicone BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort, chargé en 3 % p/p de Trimegestone,

b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère silicone BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

5 3 - Matrice tricouche

L'invention a aussi plus particulièrement pour objet une matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique telle que définie précédemment caractérisée en ce que cette matrice 10 renferme trois couches successives :

a) une première couche (1), dite couche d'ancrage, constituée d'un polymère silicone,

b) une deuxième couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés

15 pharmaceutiquement acceptables,

c) et une troisième couche (3), couche d'adhésion, qui doit se trouver sur la peau, constituée elle aussi d'un polymère silicone.

L'ajout de la couche d'ancrage et de la couche 20 d'adhésion a permis d'augmenter l'adhésion, sans toutefois modifier de manière significative le flux. Il n'est ainsi pas nécessaire d'utiliser un quelconque promoteur d'absorption.

En ce qui concerne la couche d'adhésion, on choisit plus particulièrement le polymère silicone adhésif commercial 25 ayant un pouvoir adhésif instantané fort. Il s'agira alors de BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA® 7-4301.

En ce qui concerne la couche d'ancrage ainsi que la couche chargée on choisit plus particulièrement le polymère silicone 30 à pouvoir adhésif instantané moyen et notamment le BIO-PSA® 7-3045, 7-4201 ou 7-4202.

L'invention a aussi tout particulièrement pour objet la matrice tricouche précédente caractérisée en ce que

- la première couche, est constituée d'un polymère silicone

35 ayant un pouvoir adhésif moyen,

- la deuxième couche, est constituée de 90 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif moyen chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés

pharmaceutiquement acceptables,

- la troisième couche, est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

L'invention a aussi tout particulièrement pour objet la 5 matrice tricouche précédente caractérisée en ce que

- la première couche est constituée d'un polymère silicone BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané moyen,

- la deuxième couche est constituée de 91 % p/p de polymère silicone BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané moyen

10 chargé en 9 % p/p de Trimegestone,

- la troisième couche est constituée d'un polymère silicone BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

L'invention a également pour objet un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique 15 caractérisé en ce qu'il est constitué successivement :

- d'un film de protection (a),

- d'une matrice, chargée en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, telle que définie précédemment,

20 - d'un film protecteur pelable (b).

Les films de protections utilisés sont des supports sur lesquels sont enduites les différentes couches constituant le patch pour obtenir un système indissociable. Ils peuvent éventuellement être opaque, dans le cas où le principe actif 25 est sensible à la lumière.

Parmi les films de protection, on choisit, de préférence le Scotchpak® 1109 qui est un film qui a la couleur de la peau, occlusif et souple, ou le Scotchpak® 1006 (Société 3M Health Care Limited).

30 Le Scotchpak® 1006 est constitué de 4 couches :

a) une couche pigmentée couleur chair

b) une couche d'aluminium

c) une couche de polyéthylène téréphtalate

d) une couche de polyéthylène densité moyenne et d'acétate

35 d'éthylène.

Parmi les autres films de protections connus de l'homme du métier et applicables à la présente invention, on peut également citer le Hostaphan® de la gamme RN (RN23, RN25,

RN75 ou RE75).

Les films protecteurs pelables utilisés sont des films destinés à préserver la face adhésive à placer sur la peau du système transdermique après fabrication et durant le stockage.

Parmi les films protecteurs pelables connus de l'homme du métier, on utilisera de préférence un film polyester dont une des faces est traitée par des fluorocarbones tel que le Scotchpak® 1022 (société 3M Health Care Limited) ou un film polyester transparent Silox® B5Y/0 (société Akrosil™) dont une des faces est traitée antiadhérente par des silicones Bio-release de Dow-Corning.

L'invention a plus particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment renfermant successivement (figure 1) :

- un film de protection (a),
- une matrice monocouche (2) telle que décrite précédemment,
- un film protecteur pelable (b).

L'invention a plus particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment renfermant successivement (figure 2) :

- un film de protection (a),
- une matrice bicouche ((2) et (3)) telle que décrite précédemment,
- un film protecteur pelable (b).

L'invention a plus particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment renfermant successivement (figure 3) :

- un film de protection (a),
- une matrice tricouche ((1), (2) et (3)) telle que décrite précédemment,
- un film protecteur pelable (b).

A titre préférentiel les films de protection sont des films de protection opaque Scotchpak® 1006 et les films protecteurs pelables sont des films protecteurs pelables Scotchpak® 1022.

Ces systèmes transdermiques permettent de délivrer la Trimegestone avec un flux transcutané ex vivo sur peau

humaine compris entre 0,1 et 3 $\mu\text{g.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$.

Les dispositifs tels que décrits précédemment peuvent être de forme quelconque : ronde, ovale, rectangulaire ou carrée. Leur surface est comprise entre 5 et 50 cm^2 .

5 La Trimegestone peut être associée avec un estrogène.

L'invention a ainsi également pour objet un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique tel que défini précédemment, caractérisé en ce que, en outre, il renferme une matrice chargée en estrogène, ce 10 dispositif étant constitué de deux compartiments (A) et (B).

Parmi les estrogènes préférés on peut citer le 17-béta-estradiol, les esters du 17-béta-estradiol tels que l'estra-15 diol valérate, cypionate, décanoate et acétate, l'éthynyl estradiol, l'oestrone, un estrogène "d'origine équine" tel que le Premarin®, ou une combinaison de ces composés.

L'invention a plus spécialement pour objet le dispositif tel que décrit précédemment caractérisé en ce que le composé estrogène est l'estradiol.

L'invention a plus spécialement pour objet le dispositif 20 tel que décrit précédemment caractérisé en ce que les deux compartiments (A) et (B)

- sont supportés par le même film protecteur pelable (b),
- et sont séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm ,
- 25 - le compartiment (A) renfermant la matrice polymère silicium, chargée en trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, telle que décrite précédemment,
- le compartiment (B) renfermant une matrice polymère adhésive chargée en estrogène,
- 30 - et chacune de ces matrices étant respectivement recouverte d'un film de protection (a) et (a') identique ou différent (figure 4).

Le compartiment (A) a une surface comprise entre 5 et 35 50 cm^2 et le compartiment (B) a une surface comprise entre 5 cm^2 et 50 cm^2 .

Le film protecteur pelable supporte ainsi deux compartiments indépendants (A) et (B) renfermant respectivement la

Trimegestone et un composé estrogène.

Une fois ce film protecteur pelable retiré, on obtient deux patchs indépendants qu'il s'agira d'appliquer sur la peau ou une muqueuse de façon à avoir une administration 5 simultanée et séparée de la Trimegestone et du composé estrogène. On peut également prévoir un ou plusieurs moyens de fixation entre les deux compartiments (A) et (B) afin que les deux patchs demeurent solidaires une fois le film protecteur pelable retiré.

10 La matrice polymère renfermant le composé estrogène est choisie parmi des polymères du commerce et/ou connus de l'homme du métier. Il s'agit notamment des polymères ou copolymères constitués par un réseau de chaînes polyisobutylène ou polyacrylique, les copolymères d'éthylène 15 et d'acétate de vinyle (EVA) ou encore les polymères silicone. Le cas échéant on peut ajouter à ces polymères, un polymère hydrophile et/ou un promoteur d'absorption et/ou un plastifiant et/ou d'autres additifs connus de l'homme du métier permettant d'améliorer les critères de flux, d'adhé- 20 sion et de stabilité des systèmes transdermiques.

Cette matrice peut être mono ou multicouches. Il peut également s'agir d'un système à réservoir.

L'espace vide permettant de séparer les deux compartiments peut être compris entre 1 et 10 mm. Il est de préférence compris entre 2 et 4 mm.

On entend par barrière, un séparateur physique constitué d'un matériau adapté. Sa largeur est définie par rapport à son efficacité à stopper la diffusion et par le procédé de fabrication. Sa largeur peut être comprise entre 1 et 10 mm. 30 Elle sera de préférence comprise entre 1 et 3 mm.

Lorsque le composé estrogène est l'estradiol, la matrice chargée est préférentiellement une matrice monocouche constituée d'un mélange d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyle, chargé en estradiol à laquelle on adjoint éventuellement un polymère hydrophile. Il s'agira alors tout particulièrement du copolymère Gelva® 737 renfermant 72 % de 2-éthylhexylacrylate et 28 % de vinylacétate. Le polymère hydrophile sera de préférence la polyvinylpyrrolidone. Il

s'agira tout particulièrement du Kollidon® 30 ou 90F.

La quantité d'estradiol incorporée dans une matrice polymère telle que définie précédemment est de préférence comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p.

5 L'invention a tout particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment présentant les caractéristiques suivantes :

BIPATCH 1 constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,
10 - le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a), et constituée de polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement en plastifiant,
15 - et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a'), et constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyl, chargé en estradiol, et éventuellement en polymère hydrophile.

BIPATCH 2 constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,
25 - le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a),
a) la première couche, étant constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
30 b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant également constituée d'un polymère silicone,
- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a'), et constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyl, chargé en estradiol et éventuellement en polymère hydrophile.

L'invention a tout particulièrement pour objet les

dispositifs tels que décrits précédemment renfermant :

BIPATCH 1a constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace

5 vide ou une barrière de 1 à 10 mm,

- le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche recouverte d'un film de protection opaque (a) et constituée de 80 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un

10 ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et en 0 à 10 % p/p d'huile de silicone ou de Cetiol® S,

- et le compartiment (B), renfermant une matrice monocouche recouverte d'un film de protection (a') et constituée de 60 à 99 % p/p de Gelva® 737 chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et

15 en 0 à 30 % p/p de Kollidon®.

BIPATCH 2a constitué

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,

20 - le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a),

a) la première couche, étant constituée de 90 à 99 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort, chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés

25 pharmaceutiquement acceptables,

b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant également constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort,

- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche,

30 recouverte d'un film de protection (a') et constituée de 60 à 99 % p/p de Gelva® 737 chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de Kollidon® 90F.

Ce "bipatch" permet :

- de réunir dans une même entité la Trimegestone et un composé estrogène devant être administrés de manière simultanée, séparée et étalée dans le temps pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose,

- de régler les problèmes de différence de stabilité des principes actifs au sein des polymères employés pour les couches chargées : la Trimegestone n'est pas stable dans la matrice employée pour l'estradiol,
- 5 - d'administrer chaque principe actif dans les conditions optimum pour obtenir un flux transcutané pharmaceutiquement acceptable et évite toute interaction d'un composé avec la matrice de l'autre composé,
- de répondre aux prescriptions requises en matière de doses 10 et du jour d'administration de l'un et l'autre principe actif (prédosage), tout en évitant l'achat et la manipulation de deux patchs individuels.

Dans le cadre d'une association estro-progestative, ce dernier point est particulièrement important pour le traitement de hormonal substitutif de la ménopause et en particulier la prévention ou le traitement de l'ostéoporose ou pour un traitement contraceptif.

Il présente en outre les avantages suivants : en appliquant sur le même film protecteur pelable deux matrices 20 indépendantes, on peut aisément :

- optimiser de manière indépendante les formulations renfermant les principes actifs (choix du polymère support, choix d'un promoteur d'absorption, choix du polymère hydrophile, choix d'un plastifiant, optimisation du grammage), en fonction des critères d'adhésion et de flux désirés,
- optimiser de manière indépendante les concentrations des principes actifs en fonction de critères de stabilité, de flux transcutanés désirés ainsi que des doses prescrites,
- obtenir des compartiments ayant des tailles identiques ou 30 différentes, ceci par un procédé de fabrication simple.

La technique de fabrication des systèmes transdermiques objet de l'invention est l'enduction. Le principe général est le suivant :

On mélange une solution de polymère silicone dans un 35 solvant organique apolaire tel que l'heptane avec le principe actif et tout autre additif, et on obtient une suspension ou une solution d'adhésif (2) que l'on étale (enduction) sur un film protecteur pelable ou un film de protection. Après éven-

tulement une pré-évaporation sous hotte aspirante à température ambiante, le film est séché à une température comprise entre 40°C et 100°C jusqu'à évaporation complète du solvant. On réitère ce type d'opération dans un ordre approprié en 5 fonction du nombre de couches désirées puis on découpe le système transdermique en pastilles, appelées patchs, les surfaces des ces patchs pouvant aller de 1 à 50 cm². On entend par solution d'adhésif (1) ou (3) des solutions de polymère silicone dans un solvant organique apolaire tel que 10 l'heptane non chargées en principe actif.

Le patch "monocouche" peut être préparé de la façon suivante :

- 1 - on dépose préalablement sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane 15 chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant, puis on sèche,
- 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/film protecteur pelable (b)" sur un film de protection (a),
- 20 3 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

On obtient ainsi le patch caractérisé en ce qu'il renferme (figure 1) :

- un film de protection (a)
- 25 - une couche adhésive (2) chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant,
- un film protecteur pelable (b).

Le procédé de fabrication peut également s'opérer ainsi

- 1 - on dépose préalablement sur un film de protection (a), une solution de couche adhésive dans l'heptane chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant (2), puis on sèche,
- 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/film de protection (a)" sur un film protecteur pelable (b),
- 35 3 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

Le patch "bicouche" peut être préparé de la façon

suivante :

1 - on dépose préalablement

a) sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche,

5 b) sur un film protecteur pelable provisoire (b'), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,

2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur

10 pelable provisoire (b')" sur l'ensemble "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)",

3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b'),

4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/couche adhésive (3)/film protecteur

15 pelable (b)" sur un film de protection (a),

5 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

On obtient ainsi le patch caractérisé en ce qu'il renferme (figure 2) :

20 - un film de protection (a),

- une couche adhésive chargée en Trimegestone (2),

- une couche d'adhésion entre la couche chargée et le film protecteur pelable (3),

- un film protecteur pelable (b).

25 Le patch "tricouche" peut être préparé de la façon

suivante :

1 -

a) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable provisoire (b'), une solution de couche adhésive (1) dans

30 l'heptane, puis on sèche,

b) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable provisoire (b''), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,

c) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable

35 (b), une solution de couche adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche,

2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (1)/film protecteur pelable provisoire (b'")

sur un film de protection (a),
 3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b')
 4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble
 "couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur
 5 pelable provisoire (b'')" sur l'ensemble "couche adhésive
 (1)/film de protection (a)",
 5 - on effectue le pelage du film protecteur provisoire (b''),
 6 - on effectue enfin une dernière opération de colaminage du
 système "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" sur
 10 l'ensemble "couche chargée (2)/couche adhésive (1)/film de
 protection (a)".
 7 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant
 une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

On obtient ainsi le patch caractérisé en ce qu'il
 15 renferme (figure 3) :

- un film protecteur pelable (b),
- une couche d'adhésion entre le film de protection et la
 couche chargée (3),
- une couche adhésive chargée en Trimegestone (2),
- 20 - une couche d'adhésion entre la couche chargée et le film de
 protection (couche d'ancre) (1),
- un film de protection (a).

Le dispositif "bipatch" permettant l'administration
 transdermique de la Trimegestone associée à un estrogène tel
 25 que décrit précédemment peut être préparé de la manière sui-
 vante :

Etape I : pour la fabrication du patch correspondant au com-
 partiment (A)

- 1 - on enduit la couche polymère adhésive silicone chargée en
 30 Trimegestone et éventuellement en un ou plusieurs additifs,
 sur le film de protection (a),
- 2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble
 "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" cor-
 respondant au compartiment (A),
- 35 3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble
 "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un
 film protecteur pelable (b'),
- 4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

Etape II : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (B)

- 1 - on enduit la couche polymère adhésive chargée en composé estrogène et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels
- 5 qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a'),
- 2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en estrogène/film protecteur (a')" correspondant au compartiment (B),
- 10 3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en estrogène/film protecteur (a')" sur film protecteur pelable (b'),
- 4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

Etape III : pour la formation du "bipatch"

- 15 1 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b') du patch obtenu à l'étape I,
- 2 - puis on transfert l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b),
- 20 3 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b") du patch obtenu à l'étape II,
- 4 - puis on transfert l'ensemble matrice chargée en "estrogène/film protecteur (a')" sur le film protecteur pelable (b) précédent, en respectant une distance de 1 à 10 mm ou après
- 25 avoir introduit une barrière entre les deux compartiments (A) et (B).

On obtient ainsi le "bipatch" caractérisé en ce qu'il renferme (figure 4) :

- un film protecteur pelable (b),
- 30 - un compartiment (A) constitué d'une matrice chargée en trimégestone telle que définie précédemment et recouverte d'un film protecteur (a)
- un compartiment (B) constitué d'une matrice chargée en un composé estrogène et recouverte d'un film protecteur (a'),
- 35 les deux compartiments étant séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm.

L'ensemble de ces procédés peut s'appliquer également aux esters de la Trimegestone tels que définis précédemment.

Ces différents procédés sont dans tous les cas moins coûteux que les procédés de fabrication des systèmes à réservoir. Ce sont des procédés simples à mettre en oeuvre et qui nécessitent des temps de séchage assez courts. De préférence, 5 les séchages s'effectuent à 60°C pendant 15 mn.

Le séchage est réalisé en continu en procédé industriel. Les conditions de fabrication sont les suivantes : segment I : 35°C, segment II : 50°C, segment III : 60°C et segment IV : 80°C.

10 Le procédé de fabrication du patch monocouche est particulièrement simple car d'une part il n'y a qu'une seule couche, ensuite il n'y pas de perte en film de transfert nécessaires lors des opérations de colaminage et enfin une simplification des réglages par rapport à un colaminage. Il 15 est peu coûteux pour les raisons citées plus haut, mais encore car il permet une grande rapidité de fabrication et il nécessite moins de matière première (Trimegestone et excipients). Le procédé de fabrication du patch bicouche présente l'avantage par rapport au monocouche de ne pas nécessiter 20 l'apport d'un agent plastifiant.

La Trimegestone possède une très bonne affinité vis-à-vis du récepteur de la progestérone (6 à 7 fois celle de la progestérone). Il présente par ailleurs une très faible affinité vis-à-vis du récepteur androgène et aucune affinité 25 vis-à-vis du récepteur estrogène (<0,02). Les études *in vivo* ont confirmé les études *in vitro*. La Trimegestone est un puissant progestomimétique dénué d'activité minéralocorticoïde, androgène, glucocorticoïde, antiglucocorticoïde et estrogène. Par contre elle présente une activité antimé- 30 ralocorticoïde et antiandrogène. La Trimegestone sous forme patch présente ainsi un grand intérêt en thérapeutique.

Le patch renfermant la Trimegestone selon l'invention peut être utilisé dans le traitement des troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale :

35 - troubles menstruels et/ou du cycle,
 - dysménorrhées,
 - syndrome prémenstruel,
 - mastodynies, mastopathie,

- hémorragies fonctionnelles
- ménorragies des fibromes,
- hyperplasie endométriale,
- troubles de la prémenopause,

5 - endométriose,

- troubles de la ménopause,
- contraception,
- dystrophies ovariennes par mise au repos des ovaires,
- le traitement des tumeurs et de l'utérus.

10 En association avec un estrogène tel que l'estradiol, le progestatif Trimegestone manifeste une forte activité anti-estrogène au niveau de l'utérus tout en ne manifestant aucune activité antiestrogène au niveau osseux. L'association estrogène/Trimegestone selon l'invention trouve donc une 15 application dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

Parmi les estrogènes préférés on peut citer le 17-béta-estradiol, les esters du 17-béta-estradiol tels que l'estra-20 diol valérate, cypionate, décanoate et acéate, l'éthynodiol, l'oestrone, l'estrogène "d'origine équine" tel que le Premarin®, ou une combinaison de ces composés.

L'ostéoporose, quand à elle, est une pathologie qui se caractérise par une réduction quantitative et qualitative du 25 tissu osseux, suffisante pour entraîner des fractures vertébrales ou périphériques, ce de façon spontanée ou à l'occasion de traumatismes minimes. Bien que cette affection soit d'origine multifactorielle, c'est la ménopause qui, chez la femme, constitue le facteur prépondérant de la perte osseuse 30 ou ostéopénie.

Cette ostéopénie se manifeste par une raréfaction et une modification de l'architecture de l'os spongieux qui a pour conséquence d'accentuer la fragilité squelettique et le risque fracturaire. La perte osseuse s'accentue fortement 35 après la ménopause en raison de la suppression de la fonction ovarienne et atteint 3 à 5 % par an pour se ralentir après 65 ans.

Dans un but thérapeutique, la carence hormonale post-

ménopausique peut être compensée par une hormonothérapie substitutive où l'estrogène joue un rôle majeur en préservant le capital osseux. Mais l'estrogénothérapie au long cours s'accompagne parfois d'effets indésirables sur l'appareil 5 génital (hyperplasie endométriale, tumeurs mammaires ...), ce qui constitue un inconvénient majeur et limite son application. Il convient dès lors d'associer à l'estrogène, un progestatif qui soit capable de s'opposer aux effets secondaires de l'estrogène sur les cibles génitales tout en main-10 tenant son action bénéfique sur le tissu osseux. Des associations de ce type sont déjà connues et sont décrites par exemple dans les brevets ou les demandes de brevet suivants EP-0136011, US5208225, US5108995, EP-474374, DE4019670. Elles présentent toutefois un important inconvénient dû à la multi-15 plicité des activités des progestatifs utilisés dans les associations et notamment à leurs effets androgènes.

L'association ne présente pas cet inconvénient. En effet la trimegestone qui appartient à la classe des progestatifs norpregnane, est pratiquement dénuée de toute activité andro-20 gène, ce qui entraîne une bonne tolérance métabolique.

L'association estrogène/Trimegestone selon l'invention trouve également son application à titre de contraceptif. L'estrogène sera alors tout particulièrement l'éthynodiol.

25 L'invention a donc pour objet le dispositif tel que décrit précédemment pour son utilisation, dans un procédé de délivrance, soit de la Trimegestone et/ou un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptable soit de la Trimegestone associée à un estrogène, à un patient par application de la 30 ou des matrices du dispositif à la peau ou à une muqueuse dudit patient.

Les exemples de traitement ci-dessous illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

35 1) Trimegestone seule :

Traitements à

Un premier patch peut être appliqué du 16ème au 18ème jour du cycle, un second patch du 19ème au 21ème jour du

cycle et un troisième patch du 22ème au 25ème jour du cycle, soit 10 jours par cycle.

Traitements b

Un premier patch peut être appliqué du 5ème au 8ème jour 5 du cycle, un second patch du 9ème au 12ème jour du cycle, un troisième patch du 13ème au 16ème jour du cycle, un quatrième patch du 17ème au 21ème jour du cycle, un cinquième patch du 22ème au 25ème jour du cycle, soit 21 jours par cycle.

Un traitement en continu de la Trimegestone peut aussi 10 être utilisé.

2) Trimegestone associée avec l'estradiol

Dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. L'estradiol peut se trouver sous la 15 forme comprimé ou sous la forme patch.

Administration de la Trimegestone en séquentiel et de l'estradiol en continu :

Traitements a

20 Administration de l'estradiol en continu (cycles de 28 jours sans interruption entre les cycles) à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours, à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour.

25

Traitements b

Administration de l'estradiol 28 jours par mois à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone les 14 derniers jours de l'administration de l'estradiol à une dose 30 de 0,05 à 2,5 mg par jour. Le traitement est arrêté 2 à 3 jours par mois à la fin de chaque cycle de 28 jours.

Traitements c

Administration de l'estradiol 28 jours par mois à une 35 dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone les 14 premiers jours de l'administration de l'estradiol à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Le traitement est administré soit sans interruption entre chaque cycle de 28 jours, soit avec

interruption de 2 à 3 jours par mois à la fin de chaque cycle.

Traitements d

5 Administration de l'estradiol 25 jours par mois à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour pendant les 11 à 14 derniers jours de l'administration de l'estradiol. Le traitement est arrêté 5 à 6 jours à la fin de chaque cycle de 25 jours.

10 Administration en continu de la Trimegestone et de l'estradiol

Administration continue de l'estradiol à une dose de 25 à 200 µg par jour et du patch trimegestone à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Il n'y a pas d'interruption de traitement.

15 3) Trimegestone associée à l'éthynodiol

Dans le cadre d'un usage à titre de contraceptif.

On administre l'association en continu du patch Trimegestone et de l'éthynodiol de 21 à 28 jours par cycles. Ce traitement nécessite ainsi l'application successive de 3 à 8 patchs de Trimegestone et la prise de l'éthynodiol de 21 à 28 jours/cycle notamment sous forme de patch ou de comprimés.

Des exemples de patchs selon l'invention figurent ci-après dans la partie expérimentale. Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXAMPLE 1 :

Patch monocouche renfermant la Trimegestone

- Un film de protection opaque Scotchpak 1006 de 70 ± 2 µm d'épaisseur (a),
- 30 - Une couche de 94 % p/p de polymère silicone BIO-PSA chargé en 3 % p/p de Trimegestone et en 1 % p/p d'huile de silicone, de 50 à 60 µm d'épaisseur (2),
- Un film protecteur pelable Scotchpak 1022 de 70 ± 1 µm d'épaisseur (b).

35 Ce patch a une surface de 20 cm² et délivre ex vivo de 0,80 ± 0,54 µg.h⁻¹.cm⁻² de Trimegestone (voir figure 1).

On a préparé les matrices suivantes :

EXAMPLE 1a : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm², Grammage 60 g/m²

	Composants	% p/p	mg/patch
5	Trimegestone	3	3,6
	BIO-PSA® 7-4301	96	115,2
	Huile de silicone 7-9120	1	1,2
	Total	100	120

10 EXAMPLE 1b : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm², Grammage 60 g/m²

	Composants	% p/p	mg/patch
15	Trimegestone	3	3,6
	BIO-PSA® 7-4301	94	112,8
	Huile de silicone 7-9120	3	3,6
	Total	100	120

EXAMPLE 1c : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm², Grammage 60 g/m²

	Composants	% p/p	mg/patch
20	Trimegestone	3	3,6
	BIO-PSA® 7-4301	92	110,4
	Huile de silicone 7-9120	5	6,0
	Total	100	120

25

EXAMPLE 1d :Surface du patch 20 cm², Grammage 40 g/m²

	Composants	% p/p	mg/patch
30	Trimegestone	3	2,4
	BIO-PSA® 7-4301	94	75,2
	Huile de silicone 7-9120	3	2,4
	Total	100	80

EXEMPLE 1e :Surface du patch 20 cm², Grammage 80 g/m²

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	4,8
BIO-PSA® 7-4301	94	150,4
Huile de silicium 7-9120	3	4,8
Total	100	160

EXEMPLE 1f : (matrice monocouche)10 Surface du patch 20 cm², Grammage 40 g/m²

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	2,4
BIO-PSA® 7-4301	94	75,2
Cétisol® S	3	2,4
Total	100	80

EXEMPLE 1g : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm², Grammage 60 g/m²

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	3,6
BIO-PSA® 7-4301	94	112,8
Cétisol® S	3	3,6
Total	100	120

25 EXEMPLE 1h : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm², Grammage 40 g/m²

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	4,8
BIO-PSA® 7-4301	94	150,4
Cétisol® S	3	4,8
Total	100	160

EXEMPLE 2 :**Patch bicouche renfermant la Trimegestone**

- Un film de protection opaque Scotchpak 1006 de $70 \pm 2 \mu\text{m}$ d'épaisseur (a)
- 5 - Une couche de 97 % p/p de polymère silicone BIO-PSA[®] ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargé en 3 % p/p de Trimegestone, de 50 à 60 μm d'épaisseur (2),
- Une couche d'adhésion BIO-PSA[®] ayant un pouvoir adhésif instantané fort de 65 μm d'épaisseur (3),
- 10 - Un film protecteur pelable Scotchpak 1022 de $70 \pm 1 \mu\text{m}$ d'épaisseur (b).

Ce patch a une surface de 20 cm^2 et délivre ex vivo $1,29 \pm 0,45 \mu\text{g.h}^{-1}.\text{cm}^{-2}$ de Trimegestone (voir figure 2).

On a préparé la matrice suivante :

15 EXEMPLE 2a : (Matrice bicouche)

Surface du patch 20 cm^2 , Grammage $60 + 30 \text{ g/m}^2$

Couche	Composants	% p/p	mg/patch
Matrice chargée	Trimegestone BIO-PSA [®] 7-4301	3 97	3,6 116,4
20 Couche d'adhésion à la peau	BIO-PSA [®] 7-4301	100	60
	Total	-	180

EXEMPLE 3 :

25 On a préparé le patch "tricouche" suivant :

Ce patch est constitué successivement des couches suivantes :

- Un film de protection opaque Scotchpak 1006 de $70 \pm 2 \mu\text{m}$ d'épaisseur (a),
- Une couche d'ancre BIO-PSA[®] ayant un pouvoir adhésif instantané moyen d'environ 33 μm d'épaisseur (1),
- 30 - Une couche de polymère silicone BIO-PSA[®] ayant un pouvoir adhésif instantané moyen (91 % p/p) chargé en Trimegestone (9 % p/p) de 50 à 60 μm d'épaisseur (2),
- Une couche d'adhésion BIO-PSA[®] ayant un pouvoir adhésif instantané fort d'environ 65 μm d'épaisseur (3),

- Un film protecteur pelable Scotchpak 1022 de $70 \pm 1 \mu\text{m}$ d'épaisseur (b).

Ce patch a une surface de 20 cm^2 et délivre ex vivo $0,59 \pm 0,33 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ de Trimegestone (voir figure 3).

5 On a préparé la matrice suivante :

EXEMPLE 3a : (Matrice tricouche)

Surface du patch 20 cm^2 , Grammage $30,5 + 61,5 + 65 \text{ g/m}^2$

	Couche	Composants	% p/p	mg/patch
10	Couche d'ancrage	BIO-PSA® 7-4201	100	61
	Matrice chargée	Trimegestone	9	11,07
		BIO-PSA® 7-4201	91	111,93
	Couche d'adhésion à la peau	BIO-PSA® 7-4301	100	130
15		Total	-	314

Exemple 4 :

Patch renfermant la Trimegestone associée à l'estradiol

BIPATCH 1b (cf figure 4)

20 Ce bipatch comporte les caractéristiques suivantes :

- un film protecteur pelable (b) Scotchpak® 1022 d'environ $70 \mu\text{m}$ d'épaisseur, caractérisé en ce qu'il supporte les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide de 2 à 4 mm

25 - le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche d'environ $60 \mu\text{m}$ d'épaisseur, recouverte d'un film de protection opaque (a) Scotchpak® 1006 d'environ $70 \mu\text{m}$ d'épaisseur et constituée de 96 % p/p de BIO PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargée en 3 % p/p de Trimegestone et en 30 1 % p/p d'huile de silicone (7-9120, 12000 cSt). Le grammage est égal à 60 g/m^2 ,

- et le compartiment (B), renfermant une matrice monocouche, d'environ $76 \mu\text{m}$ d'épaisseur recouverte d'un film de protection (a') Scotchpack® 1109 d'environ $34 \mu\text{m}$ d'épaisseur ou

35 Hostaphan® RN23 et constituée de 73 % p/p de Gelva® 737

chargé en 2 % p/p d'estradiol et en 25 % p/p de Kollidon® 90F. Le grammage est égal à 80 g/m².

BIPATCH 2b

Ce bipatch comporte les caractéristiques suivantes :

5 - un film protecteur pelable (b) Scotchpak® 1022 caractérisé en ce qu'il supporte les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide de 2 à 4 mm

- le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a) Scotchpak® 1006,

10 a) la première couche, chargée en 3 % p/p de Trimegestone, étant constituée de 97 % p/p d'un polymère silicone BIO PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort,

b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant constituée d'un polymère silicone BIO PSA® ayant un pouvoir 15 adhésif instantané fort.

Le grammage total est alors égal à 90 g/m²,

- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a') Scotchpak® 1109 ou Hostaphan® RN23 constituée de 73 % p/p d'une couche Gelva® 20 737 chargé en 2 % p/p d'estradiol et en 25 % p/p de Kollidon® 90F. Le grammage est égal à 80 g/m².

Tests sur la structure du patch

Les patchs suivants ont été fabriqués :

(I) Un patch bicouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de 25 trimegestone, grammage de la couche chargée = 59,82 ± 1,77 g/m², grammage de la couche d'adhésion = 29,76 ± 3,67 g/m².

(II) Un patch bicouche selon l'invention renfermant 9 % p/p de trimegestone, grammage de la couche chargée = 59,16 ± 30 2,77 g/m², grammage de la couche d'adhésion = 29,72 ± 3,31 g/m².

(III) Un patch tricouche selon l'invention renfermant 9 % p/p de trimegestone.

(IVa) Un patch monocouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = 61,1 ± 2,5g/m² (avec un plastifiant : 1 % p/p d'huile de silicone).

(IVb) Un patch monocouche selon l'invention, renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = 59,1 ± 0,9 g/m² (avec un

plastifiant : 1 % p/p de Cétiol® S).

(IVc) Un patch monocouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = $42,9 \pm 3,0 \text{ g/m}^2$ (sans plastifiant).

5 (IVd) Un patch monocouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = $63,0 \pm 3,83 \text{ g/m}^2$ (sans plastifiant).

Test d'adhésion :

Principe :

10 Le travail d'adhésion instantanée est apprécié par mise en contact d'un patch (surface = 5 cm^2) avec une surface en acier (1 cm^2) dans des conditions de pression connue (force de compression : 5 N, durée 60 s) et par mesure de l'énergie nécessaire à la séparation des deux surfaces. Cette mesure 15 permet de comparer différentes formules ou de suivre l'évolution de l'adhésion en fonction du temps.

Type de patch	Travail d'adhésion (N.m) $\times 10^{-3}$
(I) bicouche 3 %	56,4 \pm 5,0
20 (II) bicouche 9 %	52,1 \pm 4,2
(III) tricouche 9 %	49,4 \pm 7,5
(IVa) monocouche 3 % + 1 % huile de silicone	33,5 \pm 1,6
25 (IVb) monocouche 3 % + 1 % cétiol® S	31,1 \pm 2,0
(IVc) monocouche 3 % ($G \approx 40 \text{ g/m}^2$)	10,2 \pm 1,7
(IVd) monocouche 3 % ($G \approx 60 \text{ g/m}^2$)	35,6 \pm 2,6

En ce qui concerne le patch bicouche ou tricouche, la 30 charge en principe actif contenu dans la matrice chargée ne modifie pas l'adhésion instantanée.

La présence d'une ou de deux couches d'adhésif sur la matrice chargée améliore nettement l'adhésion instantanée.

Flux transcutané ex vivo :**Principe :**

Un fragment de peau est installé sur une cellule pour passage transcutané, type cellule de Franz. Le système trans-5 dermique est collé sur la peau, côté stratum corneum. Le principe actif est libéré par le système transdermique, franchit la barrière cutanée et est récupéré dans le milieu récepteur. La quantité de principe actif est alors dosée à intervalle de temps régulier.

10 Méthode :

Les fragments de peaux proviennent de chirurgie esthétique (sein ou abdomen).

La peau est conservée à 4°C dans un liquide de survie jusqu'à découpe. Après élimination de la graisse sous-cutanée, la peau est dermatomée à 300 µm d'épaisseur, puis conservée à -30°C jusqu'à utilisation.

La peau est installée sur le compartiment récepteur de la cellule. Il est nécessaire de laisser la peau et le milieu récepteur s'équilibrer pendant 15 heures environ. Le patch 20 est alors placé sur la peau. Le passage transcutané du principe actif est suivi par le dosage de la Trimegestone dans le milieu récepteur.

Type de patch	Flux ($10^{-6} \cdot \text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
25 (I) bicouche 3 %	1,29 ± 0,45
(II) bicouche 9 %	1,07 ± 0,75
(III) tricouche 9 %	0,59 ± 0,33
30 (IVa) monocouche 3 % + 1 % huile de silicone	0,80 ± 0,54
(IVb) monocouche 3 % + 1 % cétiol® S	0,68 ± 0,22
(IVc) monocouche 3 % ($G \approx 40 \text{ g/m}^2$)	0,34 ± 0,24
(IVd) monocouche 3 % ($G \approx 60 \text{ g/m}^2$)	1,42 ± 0,87

- La présence d'une couche ou de deux couches supplémentaire

ne modifie pas significativement le flux transcutané.

TEST SUR L'AFFINITE DE LA TRIMEGESTONE VIS-A-VIS DES RECEPTEURS HORMONNAUX

5 L'affinité de la Trimegestone a été comparée avec d'autres progestomimétiques courants : medroxypropgestérone (MPA), norethistérone (NE), Promegestone (PROM), gestodène (GEST) et levonorgestrel (LNOR). Cette affinité a été étudiée sur les récepteurs hormonaux humains recombinant de la pro-
 10 gestérone (hPR), androgène (hAN), glucocorticoïde (hGR) et estrogène (hER). Ces récepteurs sont obtenus par surexpression dans un système cellules d'insectes-baculovirus SF9 selon les méthodes décrites notamment dans la demande de brevet Européenne 0 629 635. Les affinité relatives de liaison (ARL) sont les suivantes :

Recept.	ARL					
	Trim.	MPA	NE	PROM	GEST	LNOR
hPR	588	298	134	469	868	323
hGR	13	58	1,4	8	38	7,5
20 hAN	2,5	36	55	3	71	58
hER	< 0,02	< 0,02	< 0,15	< 0,02	< 0,02	< 0,02

Etude pharmacocinétique de la Trimegestone

Après application de 4 patchs tricouche de 20 cm² (9 % de Trimegestone) respectivement 4, 3, 4 et 3 jours, la concentration de Trimegestone plasmatique reste stable jusqu'à l'enlèvement du dernier patch avec une valeur moyenne de 1,37 mg/ml. Le flux de Trimegestone a donc une valeur moyenne de 0,4 mg/jour/patch. Aucun changement n'a été observé au niveau des concentrations plasmatique d'estradiol et d'estrone. Les concentrations plasmatiques de FSH et de LH diminuent quand à elles respectivement de 31 et 38 % après 14 jours d'application (effet antigonadotrope de la Trimegestone).

En conclusion, les patchs de Trimegestone selon l'invention appliqués pendant 14 jours (1 tout les trois jours) délivrent un flux constant de Trimegestone avec des concentrations plasmatiques de Trimegestone stables et une bonne tolérance locale.

REVENDICATIONS

1) Matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique caractérisée en ce que cette matrice est constituée d'une ou 5 des couches successives suivantes :

- éventuellement une couche (1), dite d'ancrage, constituée d'un polymère silicone,
- une couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiques acceptables, et éventuellement en plastifiant,
- éventuellement une couche (3), dite d'adhésion, constituée d'un polymère silicone.

2) Matrice polymère adhésive telle que définie à la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité de 15 Trimegestone comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p.

3) Matrice polymère adhésive selon la revendication 1, caractérisée en ce que cette matrice renferme une seule couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et éventuellement en plastifiant.

4) Matrice polymère adhésive selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle est constituée de 80 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et en 0 à 10 % p/p d'huile de silicone ou de dioctylcyclohexane.

5) Matrice polymère adhésive selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est constituée de 96 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargé en 30 3 % p/p de Trimegestone et en 1 % p/p d'huile de silicone.

6) Matrice polymère adhésive selon la revendication 1, caractérisée en ce que cette matrice renferme deux couches successives :

- a) une première couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- b) une deuxième couche (3), couche d'adhésion qui sera en contact avec la peau, également constituée d'un polymère

silicone.

7) Matrice polymère adhésive selon la revendication 6, caractérisée en ce que

5 a) la première couche, est constituée de 90 à 99 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,

b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

10 8) Matrice polymère adhésive selon la revendication 7, caractérisée en ce que

a) la première couche, est constituée de 97 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort, chargé en 3 % p/p de Trimegestone,

15 b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

9) Matrice polymère adhésive selon la revendication 1, caractérisée en ce que cette matrice renferme trois couches successives :

20 a) une première couche (1), dite couche d'ancrage, constituée d'un polymère silicone,

b) une deuxième couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,

25 c) et une troisième couche (3), couche d'adhésion, qui doit se trouver sur la peau, constituée elle aussi d'un polymère silicone.

10) Matrice polymère adhésive selon la revendication 9, caractérisée en ce que

30 - la première couche, est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif moyen,

- la deuxième couche, est constituée de 90 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif moyen chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,

- la troisième couche, est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

11) Matrice polymère adhésive selon la revendication 9 ou 10,

caractérisée en ce que

- la première couche est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané moyen,
- la deuxième couche est constituée de 91 % p/p de polymère 5 silicone ayant un pouvoir adhésif instantané moyen chargé en 9 % p/p de Trimegestone,
- la troisième couche est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

12) Dispositif destinée à l'administration transdermique d'un 10 progestomimétique, caractérisée en ce qu'il est constitué successivement :

- d'un film de protection (a),
- d'une matrice telle que définie à la revendication 1 ou 2,
- d'un film protecteur pelable (b).

15 13) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que la matrice est telle que définie à l'une des revendications 3 à 5.

14) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que la matrice est telle que définie à l'une des 20 revendications 6 à 8.

15) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que la matrice est telle que définie à l'une des revendications 9 à 11.

16) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que, en outre, il renferme une matrice chargée en 25 estrogène, ce dispositif étant constitué de deux compartiments (A) et (B).

17) Dispositif tel que défini à la revendication 16, caractérisé en ce que le composé estrogène est choisi parmi le 17-30 béta-estradiol, les esters du 17-béta-estradiol tels que l'estradiol valérate, cypionate, décanoate et acétate, l'éthynodiol, l'oestrone et un estrogène "d'origine équine" tel que le Premarin®, ou une combinaison de ces composés.

35 18) Dispositif tel que défini à la revendication 16, caractérisé en ce que le composé estrogène est choisi parmi le 17-béta-estradiol.

19) Dispositif tel que défini à la revendication 16, caracté-

risé en ce que les deux compartiments (A) et (B)
- sont supportés par le même film protecteur pelable (b),
- et sont séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une
barrière de 1 à 10 mm,

5 - le compartiment (A) renfermant la matrice polymère sili-
cone, chargée en trimégestone et/ou en un ou plusieurs déri-
vés pharmaceutiquement acceptables, telle que définie à l'une
quelconque des revendications 1 à 11,

10 - le compartiment (B) renfermant une matrice polymère adhé-
sive chargée en estrogène,

- et chacune de ces matrices étant recouverte respectivement
d'un film de protection (a) et (a') identique ou différent.

20) Dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce
que :

15 - le compartiment (A) renferme une matrice monocouche telle
que définie à la revendication 3,

- et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche
constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et
d'acétate de vinyle, chargé en estradiol, et éventuellement
20 en polymère hydrophile.

21) Dispositif selon la revendication 19 ou 20, caractérisé
en ce que :

- le compartiment (A) renferme une matrice monocouche, telle
que définie à la revendication 4 ou 5,

25 - et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche
constituée de 60 à 99 % p/p de copolymère d'acrylate de
2-éthylhexyle (72 %) et d'acétate de vinyle (28 %) chargé en
1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de polyvinyl-
pyrrolidone.

30 22) Dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce
que :

- le compartiment (A) renferme une matrice bicouche telle que
définie à la revendication 6,

35 - le compartiment (B) renferme une matrice monocouche consti-
tuée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate
de vinyle, chargé en estradiol, et éventuellement en polymère
hydrophile.

23) Dispositif selon la revendication 19 ou 22, caractérisé

en ce que :

- le compartiment (A) renferme une matrice bicouche, telle que définie à la revendication 7 ou 8,
- et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche constituée de 60 à 99 % p/p de copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle (72 %) et d'acétate de vinyle (28 %) chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de polyvinyl-pyrrolidone.

24) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que :

1 - on dépose préalablement sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant, puis on sèche,

15 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/film protecteur pelable (b)" sur un film de protection (a),

3 - On découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

20 25) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que :

1 - on dépose préalablement sur un film de protection (a), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant, puis on sèche,

25 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/film de protection (a)" sur un film protecteur pelable (b),

3 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

30 26) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 14, caractérisé en ce que :

1 - on dépose préalablement

a) sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche

35 b) sur un film protecteur pelable provisoire (b'), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,

2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble

"couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur pelable provisoire (b')" sur l'ensemble "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)",

3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b')

5 4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" sur un film de protection (a)

5 - On découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

10 27) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 15, caractérisé en ce que

1 -

a) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable provisoire (b'), une solution de couche adhésive (1) dans

15 l'heptane, puis on sèche,

b) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable provisoire (b''), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,

c) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable

20 (b), une solution de couche adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche,

2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (1)/film protecteur pelable provisoire (b')" sur un film de protection (a)

25 3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b')

4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur pelable provisoire (b'')" sur l'ensemble "couche adhésive (1)/film de protection (a)",

30 5 - on effectue le pelage du film protecteur provisoire (b'')

6 - on effectue enfin une dernière opération de colaminage du système "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" sur l'ensemble "couche chargée (2)/couche adhésive (1)/film de protection (a)".

35 7 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm² à 50 cm².

28) Procédé de fabrication du dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce que :

Etape I : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (A)

- 1 - on enduit la couche polymère adhésive silicone chargée en Trimegestone et éventuellement en un ou plusieurs additifs,
- 5 sur le film de protection (a),
- 2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" correspondant au compartiment (A),
- 3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble
- 10 "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b'),
- 4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

Etape II : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (B)

- 1 - on enduit la couche polymère adhésive chargée en composé estrogène et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a'),
- 20 2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en estrogène/film protecteur (a')" correspondant au compartiment (B),
- 3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en estrogène/film protecteur (a')" sur film
- 25 protecteur pelable (b"),
- 4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm².

Etape III : pour la formation du "bipatch"

- 1 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b') du patch obtenu à l'étape I,
- 2 - puis on transfert l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b),
- 3 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b") du patch obtenu à l'étape II,
- 4 - puis on transfert l'ensemble matrice chargée en "estrogène/film protecteur (a')" sur le film protecteur pelable (b) précédent, en respectant une distance de 1 à 10 mm ou après

avoir introduit une barrière entre les deux compartiments (A) et (B).

29) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, pour l'utilisation dans un procédé de délivrance, soit de 5 la Trimegestone et/ou un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptable soit de la Trimegestone associée à un estrogène, à un patient par application de la ou des matrices du dispositif à la peau ou à une muqueuse dudit patient.

30) Esters en position 21 de la Trimegestone caractérisés en 10 ce que le reste de l'ester renferme 1 atome de carbone ou de 3 à 12 atomes de carbone.

Figure n° 1 : Structure d'un patch monocouche (20 cm^2)

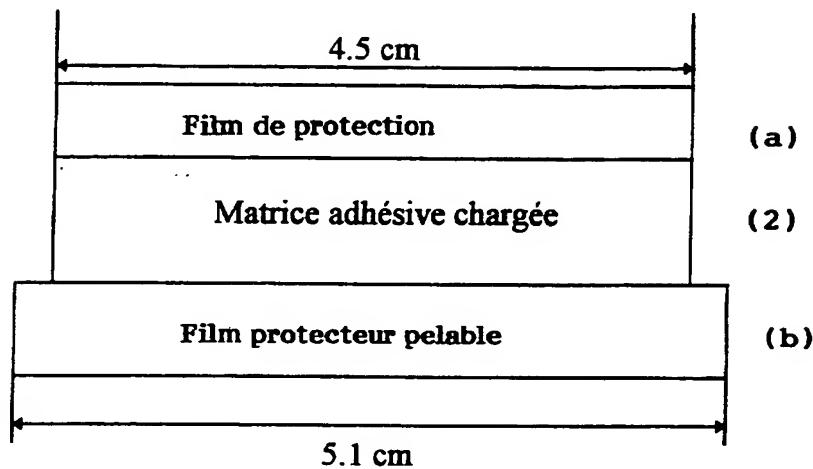


FIGURE 1

Figure n° 2 : Structure d'un patch bicouche (20 cm²)

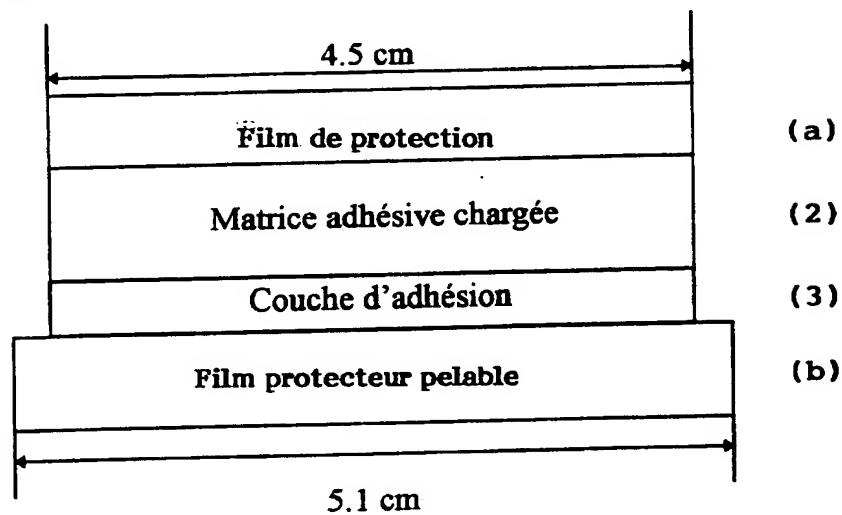


FIGURE 2

Figure n° 3 : Structure d'un patch tricouche (20 cm²)

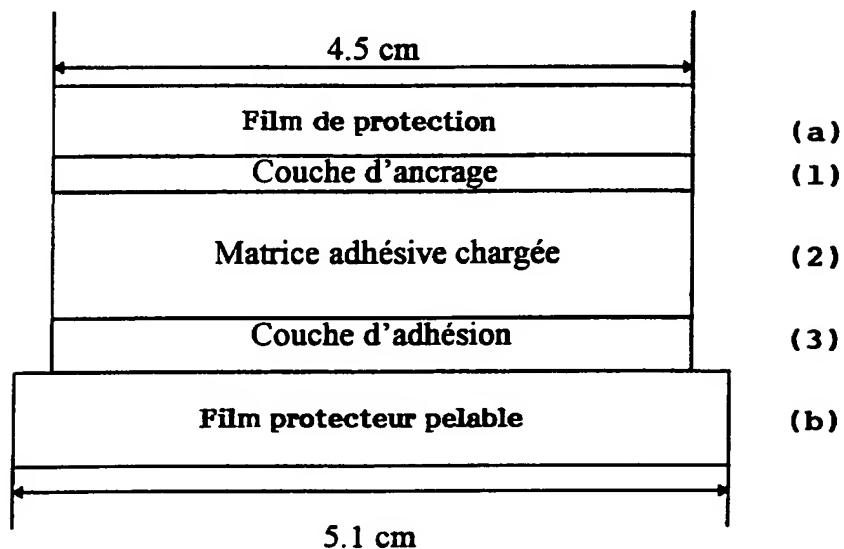


FIGURE 3

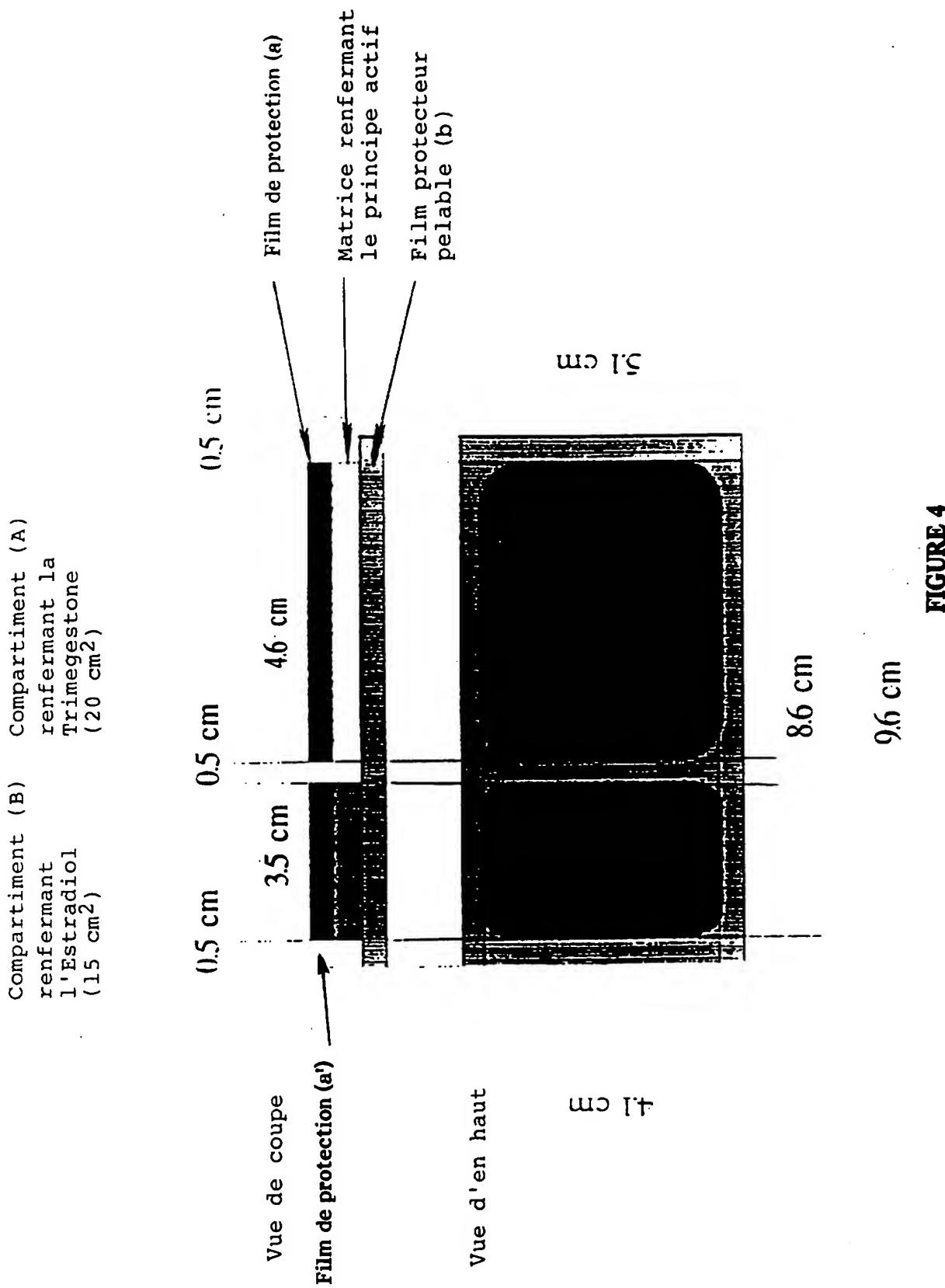


FIGURE 4

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche2749586
N° d'enregistrement
nationalFA 530336
FR 9607208

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 29, no. 1/02, 1 Février 1994, pages 177-185, XP000433662 KENJU SUGIBAYASHI ET AL: "POLYMERS FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS" ---	1-29	
D,A	EP 0 007 823 A (ROUSSEL UCLAF) * page 7; figure VI * * page 1, ligne 8 - ligne 17 * ---	30	
X	DE 44 05 899 A (SCHERING AG) 24 Août 1995 * colonne 6 - colonne 7; exemples 1,4 * ---	1,3,13, 16-18	
X	EP 0 483 105 A (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 29 Avril 1992 * page 7; exemple 1 * * page 8; exemples 14,15 * ---	1,3,4	
X	WO 87 07138 A (RUTGERS THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 3 Décembre 1987 * page 25 - page 28; exemple 1 * ---	1,6,7,9, 10,12, 15,17,18	
X	US 5 186 939 A (CLEARY G.W. ET AL) 16 Février 1993 * colonne 4 - colonne 5; exemples 1,2 * ---	1,3,4, 12,13	
A	DE 43 09 830 A (LTS LOHmann THERAPIE SYSTEME GMBH) 5 Mai 1994 * page 5; exemple 3 * ---	20-23	
A	EP 0 328 806 A (PACO PHARMACEUTICAL) 23 Août 1989 * page 4; exemple 1 * -----	20-23	
1		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)	
		A61K	
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur	
3 Mars 1997		Boulois, D	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.